BETA BLOQUANTS

INTRODUCTION

- Ces médicaments agissent comme antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta adrénergiques, au niveau cardiaque des vaisseaux et des bronches.

- Les effets pharmacologiques de la simulation des récepteurs bêta adrénergiques sont multiples:
  Effet bêta 2 avec :
  Vasodilatation artérielle, relaxation utérine , broncho dilatation et dilatation des artères coronaires.
  Effet bêta 1 adrénergique
  Vasodilatation coronaire moindre qu'avec les bêta 2 .
  Effet inotrope positif, chronotrope positif, batmotrope positif et dromotrope positif, lors de la simulation des récepteurs bêta 1.

CLASSIFICATION DES BETABLOQUANTS

- **classe 1** : effets stabilisants de la membrane quinidinique-like.
- **classe 2** : effet inotrope négatif et pur.
- **classe 3** : activité sympatho-mimétique intrinsèque (ASI) c'est à dire avec une diminution de la bradycardie induite par les bêtabloquants par rapport à celle induite par ceux dépourvu de cet effet.
- **classe 4** : bêtabloquant pur et dépourvu des propriétés décrites précédemment.
- **classe 5** : bêta sélectifs antagonistes spécifiques soit des récepteurs bêta 1 soit des récepteurs bêta 2.

1 – Pharmacocinétique

- Les bêtabloquants sont liposolubles (ALPRENOLOL, LABETALOL, METOPROLOL, PROPRONALOL) ou hydrosolubles (ATENOLOL, NADOLOL et SOTALOL).

- **Les BB liposolubles** : forte résorption digestive 80 % ,forte fixation protéique et passage des Mb biologiques important avec forte métabolisation hépatique, leur élimination est surtout biliaire.

Les BB hydrosolubles : résorption digestive incomplète avec un passage transMb et fixation protéine faible, très faible métabolisation hépatique et une élimination surtout rénale.

- Il existe bien sur des bêtabloquants mixtes métabolisés par le foie mais éliminés aussi par le rein, qui ont une faible variabilité des taux sanguins en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

- Il est à noter que le premier passage hépatique est plus important en cas d'administration orale que lors de l'administration parentérale.

Deux sélectivités importantes

- **la cardiosélectivité** ou plutôt la bêta 1 sélectivité qui limite en fait les effets liés au blocage des récepteurs bêta 2 (vasoconstriction, bronchoconstriction, et hypoglycémie), ce qui permet d'utiliser ces bêtabloquants dit cardiosélectif chez les patients bronchiteux chroniques ou diabétiques.

- **l'activité bêta agoniste partielle ou activité sympathomimétique intrinsèque** (ASI) permet de limiter la bradycardie par effet chronotrope négatif de tous les bêtabloquants et minore le risque d'aggravation des phénomènes de Raynaud.

2 - Pharmocodynamie des effets CV

- **effets chronotropes négatifs** : s'observent avec tous les bêtabloquants et sont à la base de la thérapeutique anti-angineuse.
Ils s'observent de façon moindre avec ceux possédant une activité sympathomimétique intrinsèque ;
- **l'effet dromotrope négatif** : cet effet varie en fonction du bêtabloquant utilisé.
- **l'effet inotrope négatif** : fonction de la dose administrée s'exerce au repos comme à l'effort, ce qui contre indique bien sur les BB durant l'insuffisance cardiaque notamment ventriculaire gauche aiguë

- **la diminution du débit cardiaque** : il ne s'exerce qu'en cas d'administration aiguë avec augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ;

- **diminution du débit coronaire** : en grande partie réflexe due à la bradycardie avec amélioration de la perfusion des territoires sous endocardiques.

3 - Effets broncho-pulmonaires

- augmentation des résistances des voies aériennes
- diminution du VEMS

4 - Effet Raynaud

5 - Effets métaboliques

Au niveau du métabolisme glucidique, il existe une inhibition de la glycolyse et de la sécrétion du glucagon. Il existe de plus une inhibition de la lipolyse en ce qui concerne le métabolisme lipidique.

• Autres

L'administration des bêtabloquants diminuerait la filtration glomérulaire de la fraction de filtration et de la clairance de la créatinine. L'activité rénine plasmatique est le plus souvent diminuée sauf pour les substances bêtabloqueuses avec SASI.

Les effets oculaires sont bien sur bien connus et ont une indication dans le traitement du glaucome puisqu'il existe une diminution de la tension intra oculaire.

CONTRE-INDICATION

• 1 - Contre-indications absolues

- hypersensibilité aux produits.
- asthme ou état de mal asthmatique ou broncho –pneumopathie chronique obstructive sévère .
- insuffisance cardiaque non contrôlée ou en phase aiguë
- choc cardiogénique .
- blocs auriculo ventriculaires des deuxièmes et troisièmes degré non appareillés .
- Angor de prinzmetal .
- maladie du sinus y compris blocs sino auriculaires .
- bradycardie inférieure à 45 bpm.
- antécédent de réaction anaphylactique .
- phéochromocytome non traité.

• 2 - Contre-indications relatives

- troubles de conduction intra-ventriculaire
- diabète mal équilibré
- grossesse
- artériopathie des membres inférieurs
- syndrome de Raynaud

EFFETS INDESIRABLES

• 1 - Sur le plan clinique : fréquents

- asthénie, refroidissement des extrémités
- bradycardie sévère
- troubles digestifs (diarrhées, gastralgies, nausées, vomissements)
- impuissance
- insomnies, cauchemars (surtout BB liposolubles)

Fréquences rares:

- ralentissement de la conduction A - V.
- insuffisance cardiaque
- chutes tensionnelles
- bronchospasmes, hypoglycémie, syndrome de Raynaud
- aggravation d'une claudication intermittente
- éruptions spsoriasiformes

Sur le plan biologique

On retrouve dans de rares cas l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations lupiques.

Il s'avère que cette pathologie induite s'arrête à l'arrêt du traitement.

4 – Particularités:

- **SOTALOL :**
  - dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, oedème
  - proarythmie
  - syncope, présyncope
  - diarrhée, flatulences, crampes
  - vertiges

- **LABETALOL :**
  - hépatite avec ou sans ictère.
  - hypersensibilité .
  - rush, prurit .
  - céphalées, vertiges, crampes, tremblement , fièvre.
  - fourmillement du cuir chevelu.
  - congestion nasale.
  - troubles mictionnels.

- **METOPROLOL :**
  - sécheresse ou irritation oculaire
  - fibrose retropéritonéale.

- **ACEBUTOLOL :**
  - pneumopathie immuno-allergique (exceptionnel)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

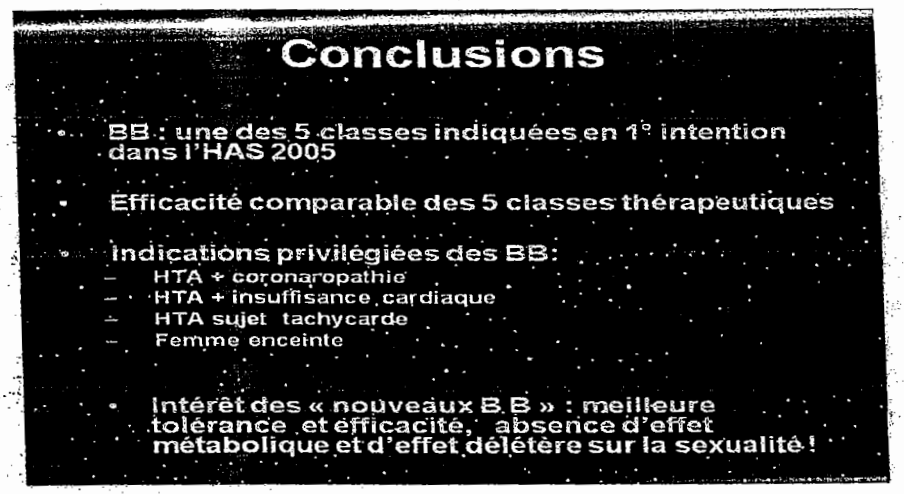
- **Association contre-indiquée de manière absolue :**
  - floctafénine réduction des réactions cardio-vasculaires de compensation du fait d'une prise de bêtabloquants .
  - SULTOPRID : troubles de l'automatisme par addition des effets bradycardisants

INDICATIONS

1 - Eléments du choix d'un bêtabloquant :

En dehors de la pathologie sous-jacente le choix du BB se fait sur:
-Activité cardio-sélective.
-Présence ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque

- HTA:



2 - Angor d'effort : En l'absence de contre-indication bêtabloquant, le traitement bêtabloqueur reste le traitement de choix dans l'angor d'effort en particulier en cas de tachycardie, d'hyperaxiabilité ventriculaire ou d'hypertension artérielle avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche associée.
Leur efficacité est certaine, ils diminuent la fréquence des crises dans ¾ des cas , et permettent une réduction du taux d'infarctus du myocarde d'environ 15 % à condition bien sur que la posologie soit suffisante et comparable à la posologie effectuée dans les grandes études.

- Le traitement doit être débuté à dose faible avec une augmentation crescendo. La surveillance du meilleur indice d'activité thérapeutique est la bradycardie de repos à 50 - 60 battements par minutes.
  Toutes les molécules ont l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne l'Angor d'effort à l'exception du CARTEOLOL (MIKELAN) et le TERTATOLOL (ARTEX) ainsi que dans une moindre mesure, le LABETALOL (TRANDATE).

3 – Infarctus du myocarde :

Indication dans l'infarctus en phase aiguë sous forme IV, et au long cours après infarctus du myocarde.
Les molécules indiquées en phase aiguë sont le METOPROLOL (SELOKEN), l'ATENOLOL (TENORMINE) et au long cours en post infarctus avec réduction significative de la morbi mortalité à un an, 4 molécules se partagent cet AMM, le TIMOLOL, le METOPROLOL, l'ACEBUTOLOL et le PROPRANOLOL. L'efficacité en post infarctus depuis la méta analyse du Yusuf n'est plus à démontrer pour 84 décès évités sur une cohorte de 55 000 patients suivis dans 82 études randomisées.

4 - Troubles du rythme

Les bêtabloquants ont des propriétés anti-arythmique (classe 2), et peuvent être proposés dans le traitement de certains troubles du rythme, notamment dans les troubles du rythme supra-ventriculaire (tachycardie, flutter, fibrillation auriculaire), tachycardie jonctionnelle ou ventriculaire (extrasystolie ventriculaire - tachycardie ventriculaire). Les molécules indiquées pour la prévention des troubles du rythme sont PROPRANOLOL (AVLOCARDYL), le NADOLOL (CORGARD), l'ACEBUTOLOL (SECTRAL) et l'OXPRENOLOL (TRASSICOR).

5 - Insuffisance cardiaque :

Les bêtabloquants représentent un réel progrès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En effet, depuis quelques années, la classe thérapeutique est passée durant de CI formelle à celle de d'indication importante. Bien sur, le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable est nécessaire, c'est à dire qu'il doit associé le bêtabloquant mais le traitement conventionnel associant diurétiques, IEC et anti-aldostérone.
BISOPROLOL (DETENSIEL), le CARVEDILOL (KREDEX) et le METOPROLOL.

- Plusieurs études ont permis de démontrer ces résultats avec d'une part le CARVEDILOL dans U.S. HEART STUDY et pour le BISOPROLOL, l'étude CIBIS II et bien sur le METOPROLOL dans l'étude MERIT-HF.

- Ces études ont permis de démontrer que les bêtabloquants réduisaient la mortalité de 30 à 50 % pour des patients soumis à un traitement optimal dans l'insuffisance cardiaque. Toutefois, les effets secondaires sont nombreux et les contre indications doivent être scrupuleusement respectés. Le fait de disposer de trois molécules peut permettre d'avoir une alternative en cas d'intolérance à l'une d'elles et de choisir bien sur la molécule plus appropriée aux patients en fonction de sa pression artérielle et de sa fréquence cardiaque.

6 - Hyperthyroïdie :

- Les bêtabloqueurs s'opposent à l'effet potentialisateur des catécholamines par les hormones thyroïdiennes en excès.

7 - Migraine :

- Cet effet thérapeutique pourrait être dû notamment à l'inhibition de la vasodilatation de l'artère carotide externe, étape nécessaire dans la genèse de la crise migraineuse. Plusieurs molécules sont indiquées, le PROPANOLOL, l'ATENOLOL, le METOPROLOL.

8 - Tremblements :

- PROPANOLOL (AVLOCARDYL) a une AMM en ce qui concerne le tremblement essentiel.

9 - Prévention des hémorragies digestives :

- De même, le PROPANOLOL , PREVIENT la rupture des varices oesophagiennes et de leurs récidives chez des patients atteints de cirrhose quelque soit l'étiologie.

10 - Autres indications :

- glaucome
- hypertension
- stress
- érétisme cardiaque